Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit medikamentös erzeugter Hyperämie im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien

von

HELENE ZIETHEN

1962

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit medikamentös erzeugter Hyperämie im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helene Ziethen

aus

München

Jahr

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. H. Hess
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. A. Herrmann
Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis.

I. Zur Frage der Ätiologie und Pathogenese obliterierender Angiopathien ..... S. 1

II. Die symptomatische Therapie der obliterierenden Angiopathien ..... S. 5

III. Effekte einer medikamentös provozierten Hyperämie ..... S. 7

IV. Eigene Untersuchungen S.11

a) Untersuchungsmethode S.12

b) Ergebnisse S.16

c) Diskussion der Ergebnisse S.17

V. Zusammenfassung S.19

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0038

Zur Frage der Ätiologie und Pathogenese obliterierender Angiopathien.

Die Zahl der Patienten mit Gefäßerkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten anscheinend stark zugenommen, auffallend ist vor allem ein steiler Anstieg seit 1947. Ob diese Zunahme eine echte ist oder nur durch eine bessere diagnostische Erfassung bedingt ist, läßt sich nicht sagen. Dabei sind nicht nur ältere Menschen betroffen, sondern auch bei jungen Leuten tritt das Leiden schon auf. So fand man bei amerikanischen Soldaten, die im Koreakrieg gefallen waren, zu 77% im Durchschnittsalter von 22,1 Jahren arteriosklerotische Veränderungen. Über die eigentliche Ursache dieses Leidens und die Ursache für den steilen Anstieg wird noch viel diskutiert.

Unter den exogenen Faktoren, die mitschuldig sein könnten, macht man vielfach unsere heutige Lebens- und Ernährungsweise verantwortlich. Fettreiche, kalorienreiche Kost und zu wenig körperliches Training werden angeführt. HESS sah in seinem Krankengut keinen signifikanten Unterschied bei der Verteilung zwischen Fettleibigen und ausgesprochen Mageren, zwischen gehetzten, nervösen "Managern" und ausgeglichenen, ruhigen Menschen. Nur 2% gaben eine besonders fettreiche Kost an. Andererseits sah man bei Sektionen russischer Kriegsgefangener, die unter extremer Mangelernährung gestanden hatten, nur wenige Fälle von Arteriosklerose.

Es steht fest, daß das Rauchen, besonders das Zigarettenrauchen, zumindest die Entstehung eines Gefäßleidens begünstigt. Nichtrauchen schützt bis zum 55. Lebensjahr nahezu 100%ig vor dem Auftreten einer obliterierenden Angiopathie. (HESS). RATSCHOW und HASSE fanden bei 1200 Patienten nur 0,9% Nichtraucher.

Auch traumatische Gefäßverletzungen und als Folge generalisierte Angiopathien, ebenso Erfrierungen, chronische und akute Infekte, die zu einer Antigen- Antikörper

Reaktion an der Gefäßwand führen, oder dort eine direkte toxische Schädigung setzen, Blei- und Arsenvergiftungen, werden als Faktoren in der Ätiologie diskutiert.

Eine Störung im Fettstoffwechsel, insbesondere die Hypercholesterinämie, ist ein vielumstrittenes, ursächliches Moment. Diese Stoffwechseltheorie hat einige gewichtige Argumente: Zunächst einmal die chemische Zusammensetzung der Atherome und dann vor allem das gehäufte Auftreten von Arteriosklerose bei Krankheiten, die mit einer Entgleisung des Fettstoffwechsels einhergehen, wie z.B. Diabetes mellitus, Gicht und familiäre Xanthomatose. Bei Patienten mit Coronarsklerose und Herzinfarkt fand man neben einer Erhöhung des Gesamtcholesteringehaltes im Serum eine starke Überhöhung der Beta- Lipoidfraktion, bei normaler oder verminderter Alpha- Lipoidfraktion. Das Cholsterin aber ist nur zu 25% in der Alpha- Lipoidfraktion zu finden, der Rest wandert mit der Beta-Lipoidfraktion (GROSSE-BROCKHOFF).

Auch in der Säuglingsperiode, wo eine alimentäre, physiologische Hypercholesterinämie durch die Milchernährung besteht, werden Cholesterinester in die Intima der Brustaorta eingelagert. Nach Beendigung der Milchernährung bilden sich diese Beete wieder völlig zurück. (BÜCHNER). Das wirft allerdings die Frage auf, ob diese Lipoidbeete überhaupt etwas mit den schweren degenerativen Veränderungen der Arteriosklerose zu tun haben.

Die weiblichen Sexualhormone müssen eine schützende Funktion ausüben, denn Frauen sind vor der Menopause extrem selten von dieser Erkrankung betroffen.

Anscheinend spielt das Gerinnungssystem in der Pathogenese auch eine Rolle. Diese Auffassung vertritt vor allem der englische Pathologe DUGUID, der auf Grund seiner morphologischen Studien zur Auffassung gekommen ist, daß am Anfang des Geschehens ein pathologisch erhöhter Fibrinniederschlag an der Gefäßwand stehe. Diese Auffassung findet eine gewisse Stütze in folgenden neueren

Befunden:
Arbeiten von WILDBRAND und LÜSCHER haben gezeigt, daß physiologischerweise ein Fibrinniederschlag an der Gefäßintima notwendig ist für die normale Funktion und Integrität der Gefäßwand. Dabei soll ein labiles Gleichgewicht zwischen Koagulation einerseits und Fibrinolyse andererseits diesen Fibrinfilm bestimmen. Durch ein Zuviel an Koagulation, bezw. ein zu Wenig an Fibrinolyse kann es so zu einem gesteigerten Fibrinniederschlag kommen, den DUGUID als den Beginn des arteriosklerotischen Beetes postuliert.

Tatsächlich finden sich bei Patienten mit obliterierender Angiopathie globale Veränderungen im Gerinnungssystem, die eine erhöhte Koagubilität ermöglichen könnten. So ist nach NOLTE-BILLAUDELLE der Faktor V des Gerinnungssystems bei solchen Kranken vermehrt. GOOSSENS, HESS, WALCHER und STUMPF fanden eine Vermehrung von Fibrinogen und eine erhöhte Heparintoleranz bei Patienten mit obliterierender Angiopathie gegenüber gesunden Männern und vor allem gegenüber Frauen im generationsfähigen Alter.

Die Beobachtung, daß Gefäßprothesen, an denen sich aus Fibrin und eingewachsenem Bindegewebe eine zarte Endothelschicht und darauf eine adventitiaähnliche Außenschicht aufbaut, ihrerseits wieder Veränderungen erfahren können, die einer Endangitis, bezw. einer Arteriosklerose ähnlich sind, könnte schließlich auch eine Stütze der DUGUID'schen Auffassung sein.

Die Blutströmung ist ein bis heute noch nicht genügend berücksichtigter Faktor, z.B. entstehen die ersten größeren Wandveränderungen um die Abgangsstellen größerer Arterien. Vielleicht kommt ihr eine noch größere pathogenetische Bedeutung zu als dem Hypertonus, der vielfach auch erst die Folge der Gefäßerkrankung sein kann.

LINZBACH, ROTTER und HUEPER entwickelten die These, daß die Grenzschichtdicke der Gefäßwände mit zunehmendem Alter überschritten werde, damit würde die Ernährung der Gefäßwand erschwert und daraus resultiere eine Hypoxie mit nachfolgender Ödembildung, Hyalinose, Lipoidose und Sklerose.

Wahrscheinlich führen erst mehrere exogene und endogene Noxen über verschiedene pathogenetische Abläufe zum Ausbruch des Leidens und es gibt keine alleinschuldige Ursache.

Die symptomatische Therapie der obliterierenden Angiopathien.

Da die Untersuchungen über die Ätiologie noch keineswegs abgeschlossen und gesichert sind, kennt man noch keine kausale Therapie.
Es ist auch therapeutisch bedeutungslos, ob dem Endstadium einer stenosierenden Angiopathie entzündliche Gefäßwandveränderungen, wie die Endangitis obliterans und die Periarteriitis nodosa oder rein degenerative Veränderungen, wie die Atheromatose-Arteriosklerose, zugrunde lagen. Ziel jeder symptomatischen Therapie ist es, in dem betroffenen Gefäßgebiet die Durchblutung zu verbessern.

Die wirksamste Maßnahme ist zweifellos die operative Beseitigung, bezw. Umgehung des Hindernisses durch Thrombendarteriektomie, bezw. Gefäßtransplantation. Dieser Behandlung ist allerdings nur ein kleiner Teil der Patienten zugänglich. Wiederherstellungschirurgie ist vorerst nur an großkalibrigen Arterien möglich. Auch hier wird man die Indikation noch vorsichtig stellen müssen, weil sich herausgestellt hat, daß ein grosser Teil der Transplantate reobliteriert.

In den meisten Fällen wird man darauf angewiesen sein, die spontane Kollateralkreislaufentwicklung zur Überbrückung des Verschlusses abzuwarten, bezw. durch sinnvolle therapeutische Maßnahmen zu unterstützen. Da sich der Kollateralkreislauf umso rascher und besser entwickelt, je mehr Blut durch die Ersatzbahnen fließt, dürften alle Maßnahmen, die den Blutstrom lokal steigern, die Entwicklung des Kollateralkreislaufes begünstigen. (HESS). Solche Maßnahmen sind in erster Linie das aktive Training in Form von Muskelarbeit oder Rollübungen nach RATSCHOW und zweitens ein passives Training in Form medikamentös provozierter Hyperämie im Versorgungsgebiet obliterierender Arterien.

Der Wirkungsmechanismus einer solchen Therapie soll durch die vorliegende Arbeit näher untersucht werden.

Entgegen früherer Annahmen ist eine medikamentöse Hyperämie nennenswerten Ausmasses peripher der arteriellen Obliteration durch systematische Anwendung von Vasodilatantien nicht möglich. Untersuchungen von HESS haben gezeigt, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die allgemeine Anwendung aller bisher gebräuchlichen Vasodilatantien zu einer Verminderung des Blutstromes distal einer Obliteration führen. Es resultiert nämlich einmal eine allgemeine Gefäßerweiterung, damit eine Senkung des zentralen Blutdruckes, was sich beides ungünstig auf die Versorgung im erkrankten Gebiet auswirkt. Das Blut strömt in die gesunden Gefäßgebiete ab, die noch maximal erweiterungsfähig sind, außerdem bewirkt die zentrale Blutdrucksenkung ein kleineres Druckgefälle zur Peripherie hin und schließlich kann sogar der Gefäßinnendruck unter den Gewebsdruck absinken. Damit kommt es zu einem druckpassiven Kollaps des tonuslosen Gefäßes und damit zur schweren Ischämie der betroffenen Gewebe. (WEZLER).

Allein die lokale intraarterielle Einbringung geeigneter Gefäßerweiterer ermöglicht eine gezielte lokale Steigerung des Blustromes. Dabei erwies sich die Adenosintriphosphorsäure in der Dosierung von 1 mg / min. als maximaler gefäßerweiternder und optimal verträglicher Stoff.

Effekte einer medikamentös provozierten Hyperämie.

Für die therapeutische Wirksamkeit einer medikamentös provozierten Hyperämie werden folgende Wirkmöglichkeiten angenommen:

1. Sie soll zur Erhöhung einer krankhaft verringerten Durchblutung führen.
2. Sie soll Spasmen, die in Verbindung mit den organischen Gefäßwandschäden auftreten, lösen.
3. Sie soll die Bildung von Kollateralkreisläufen anregen.
4. Sie soll die Sauerstoff- und Substratversorgung bessern und sogar zu einer "Sauerstoffspeisung" führen.

Am Modell der arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremität können diese Hypothesen am einfachsten geprüft werden.

1. Zunächst ist zu fragen, unter welchen Bedingungen distal eines Gefäßverschlusses überhaupt eine Mangeldurchblutung vorliegt. Es ist nämlich auffallend, daß Patienten mit Verschlüssen der Femoralarterie oder einer größeren Arterie in Ruhe meist ständig beschwerde- und symptomfrei sind. Dies legt die Vermutung nahe, daß der Ruheblutstrom bei solchen Patienten ausreichend ist. Venenstauungsplethysmographische Untersuchungen von HESS und Mitarbeitern haben in der Tat gezeigt, daß über 80% der Patienten mit Iliaca- oder Femoralisobliterationen ein gleich großes Ruheblutstromvolumen wie Gefäßgesunde haben. Die Werte liegen zwischen 2 und 4 ml / 100 ml Gewebe /min.
Diese Kompensation der Ruhedurchblutung erreicht der

Organismus auf zwei Wegen:
Einmal entwickelt er einen Ersatzkreislauf, der die obliterierte Strecke überbrückt, zum anderen reduziert er funktionelle Widerstände im Bereich der Arteriolen und der Endstrombahn. Die Gefäßerweiterung wird, soweit es die Muskelgefäße betrifft, vorwiegend lokal gesteuert. Der adäquate Reiz ist der Sauerstoffmangel. Bei Patienten mit organischen arteriellen Strombahnhindernissen und kompensierter Ruhedurchblutung macht sich die Durchblutungsstörung erst bei einem gesteigerten Blutbedarf bemerkbar. Der Gefäßkranke, wie der Gesunde, reagieren auf einen erhöhten Blutbedarf, z.B. bei Muskelarbeit, mit einer Steigerung der Blutströmung.

Während der Gesunde durch Reduktion seiner funktionellen Widerstände bei Beanspruchung das Blutstromvolumen um 1 000 - 2 000 % steigern kann, vermag der Gefäßkranke, der einen Teil seiner funktionell reduzierfähigen Widerstände bereits zur Kompensation seines Ruheblutstromes verbraucht hat, diesen nur noch beschränkt zu erhöhen. Auch dies tut er, wie der Gesund, prompt bei Muskelarbeit.
Bei einer geringen Muskelarbeit kann die maximal mögliche Hyperämie bei einem Kranken durchaus noch ausreichend sein. Erfordert die Muskelarbeit mehr Blut, als der Patient durch seine maximal mögliche Hyperämie in das betreffende Gebiet einströmen lassen kann, dann entsteht eine relative Mangeldurchblutung und damit das typische Symptom des intermittierenden Hinkens.

2. Mit den eben erkannten Tatsachen ist zur 2. Hypothese, nämlich des Vorkommens von Spasmen, ausgelöst durch die kranken Gefäße, schon Stellung genommen. Nach den oben angeführten Untersuchungen und Beobachtungen kommen Spasmen in Verbindung mit obliterierenden Angiopathien nicht nur nicht vor, sondern im Gegenteil, der Gefäßtonus distal der Obliteration ist gegenüber Gesun-

den sogar verringert. Spasmen in Muskelgefäßen würden sich allein schon dadurch aufheben, daß die durch sie verursachte Sauerstoffnot gefäßerweiternd wirkt. Damit fällt die Indikation einer medikamentösen Hyperämie zur Lösung von Gefäßspasmen weg.
Gegen diese Spasmentheorie sprechen auch folgende Tatsachen:
Nach einer Sympathicusblockade resultiert keine erhöhte Muskeldurchblutung, denn die Muskelgefäße werden im Gegensatz zu den Hautgefäßen nervös unabhängig reguliert und zwar durch lokal-chemische Stoffwechselprodukte.
Überbrückt man operativ eine obliterierte Arterie, beläßt sie aber dabei in situ, so ist auch postoperativ der Ruheblutstrom der gleiche, erreicht aber bei Belastung unter Umständen Werte wie beim Gefäßgesunden. Spasmen, die von diesem Herd ausgehen könnten, sind dabei nie beobachtet worden.

3. Die Entwicklung von Kollateralkreisläufen wird bis zur optimalen Ausbildung desselben durch erhöhten Blutstrom durch diese Gefäße bewirkt. Die Weite eines Gefäßes ist offenbar bestimmt durch das Blutvolumen, das durchschnittlich durch ein Gefäß fließt. Ein ständig wesentlich erhöhter Blutstrom durch eine Arterie erweitert diese oft ganz beträchtlich, wie dies an der oft grotesken Dilatation einer Arterie vor einer arteriovenösen Fistel offensichtlich ist. Damit ist eine medikamentöse Hyperämie ausreichenden Ausmaßes eine begründete Therapie organischer arterieller Durchblutungsstörungen.
Dies trifft allerdings nur für die Zeit der Entwicklung des Kollateralkreislaufes zu; wenn dieser einmal optimal ausgebildet ist, wird auch eine medikamentöse Hyperämie zu keiner weiteren Verbesserung der Durchblutung führen können. Die immer noch propagierte Maßnahme der

Allgemeingabe vasodilatierender Substanzen ist aus den anfangs angeführten Gründen abzulehnen; selbst wenn eine gewisse Hyperämie in den erweiterungsfähigen Kollateralen besteht, so ist sie doch zu gering und kurzdauernd, als daß sie zu einem Ausbau des Kollateralkreislaufes führt.

4. Zur vierten Hypothese, die annimmt, daß eine medikamentöse Hyperämie die Sauerstoffversorgung in durchblutungsgestörten Organen bessere und sogar zu einer "Sauerstoffspeisung" führe, soll die vorliegende Arbeit einen experimentellen Beitrag liefern.

den sogar verringert. Spasmen in Muskelgefäßen würden sich allein schon dadurch aufheben, daß die durch sie verursachte Sauerstoffnot gefäßerweiternd wirkt. Damit fällt die Indikation einer medikamentösen Hyperämie zur Lösung von Gefäßspasmen weg.
Gegen diese Spasmentheorie sprechen auch folgende Tatsachen:
Nach einer Sympathicusblockade resultiert keine erhöhte Muskeldurchblutung, denn die Muskelgefäße werden im Gegensatz zu den Hautgefäßen nervös unabhängig reguliert und zwar durch lokal-chemische Stoffwechselprodukte.
Überbrückt man operativ eine obliterierte Arterie, beläßt sie aber dabei in situ, so ist auch postoperativ der Ruheblutstrom der gleiche, erreicht aber bei Belastung unter Umständen Werte wie beim Gefäßgesunden. Spasmen, die von diesem Herd ausgehen könnten, sind dabei nie beobachtet worden.

3. Die Entwicklung von Kollateralkreisläufen wird bis zur optimalen Ausbildung desselben durch erhöhten Blutstrom durch diese Gefäße bewirkt. Die Weite eines Gefäßes ist offenbar bestimmt durch das Blutvolumen, das durchschnittlich durch ein Gefäß fließt. Ein ständig wesentlich erhöhter Blutstrom durch eine Arterie erweitert diese oft ganz beträchtlich, wie dies an der oft grotesken Dilatation einer Arterie vor einer arteriovenösen Fistel offensichtlich ist. Damit ist eine medikamentöse Hyperämie ausreichenden Ausmaßes eine begründete Therapie organischer arterieller Durchblutungsstörungen.
Dies trifft allerdings nur für die Zeit der Entwicklung des Kollateralkreislaufes zu; wenn dieser einmal optimal ausgebildet ist, wird auch eine medikamentöse Hyperämie zu keiner weiteren Verbesserung der Durchblutung führen können. Die immer noch propagierte Maßnahme der

Allgemeingabe vasodilatierender Substanzen ist aus den anfangs angeführten Gründen abzulehnen; selbst wenn eine gewisse Hyperämie in den erweiterungsfähigen Kollateralen besteht, so ist sie doch zu gering und kurzdauernd, als daß sie zu einem Ausbau des Kollateralkreislaufes führt.

4. Zur vierten Hypothese, die annimmt, daß eine medikamentöse Hyperämie die Sauerstoffversorgung in durchblutungsgestörten Organen bessere und sogar zu einer "Sauerstoffspeisung" führe, soll die vorliegende Arbeit einen experimentellen Beitrag liefern.

Eigene Untersuchungen.

Bei der Prüfung dieser Frage gehen wir davon aus, daß das Ausmaß einer Arbeitshyperämie bestimmt ist durch den Bedarf. Geht man bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen mit der Belastung bis an die Grenze der Leistungsfähigkeit, dann entsteht eine Sauerstoffschuld, zu deren Deckung eine entsprechend lange Hyperämie nach Beendigung der Arbeit notwendig ist. Das Ausmaß und die Dauer der Hyperämie werden umso größer sein, je größer die entstandene Sauerstoffschuld ist.

Trägt man den Ablauf des Rückganges einer Arbeitshyperämie in ein Ordinatensystem so ein, daß in der Ordinate das Blutstromvolumen und an der Abszisse die Zeit erscheinen, dann dürfte das Flächenmaß einer solchen Kurve ein guter, quantitativer Ausdruck der Größe der Sauerstoffschuld sein.

Untersuchungsmethode.

Um den Blutstrom in der Wade quantitativ zu messen, wurde der VENENSTAUUNGSPLETHYSMOGRAPH verwendet, der erstmals von ABRAMSON, GRANT und PEARSON eingeführt und von BARCROFT und Mitarbeitern weiter entwickelt wurde. Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit dem von HESS modifizierten Venenstauungspletysmographen ausgeführt.

Prinzip des Plethysmographen ist es, die Volumenänderung eines bestimmten Organabschnittes in der Zeiteinheit zu bestimmen und daraus den Bluteinstrom zu berechnen.

Der Apparat besteht aus einem Plexiglasrohr mit 15 cm Länge und 18 cm Durchmesser. Innen ist er von einer etwa doppelt so langen Gummimanschette ausgekleidet, deren Ränder wasserdicht am Rand des Plexiglaszylinders befestigt sind. So entsteht zwischen dem Glas und der Gummimanschette ein Raum, der von unten her mit Wasser gefüllt werden kann. Oben sitzt auf dem Plexiglaszylinder ein Steigrohr mit 1 cm Durchmesser und 20 cm Länge. Die Zuleitung von Wasser in den Plethysmographen erfolgt mittels Gummischläuchen aus einem graduierten Wasserbehälter. (Das Wasser soll dabei 32 Grad haben, eine Temperatur, welche die Haut nicht reizt). Der Plexiglaszylinder ist an seinen beiden Enden mit Blenden zu verschließen, so daß die Manschette nicht hervorquellen kann. Das zu untersuchende Bein wird bis etwa handbreit unter dem Knie in die Lichtung der Gummimanschette eingebracht, die Blenden werden geschlossen und das vorgewärmte Wasser wird bis zu einer Nullmarke im Steigrohr eingelassen. Dabei muß die Gummimanschette glatt anliegen und Luftblasen müssen durch Hin- und Herbewegungen des Fußes aus dem Wasser im Plethysmographen entfernt werden.

Da das Volumen im Plethysmographen bekannt ist und konstant bleibt, läßt sich aus der verbrauchten Wassermenge direkt das Volumen des eingeführten Gliedabschnittes berechnen. Jede Volumenänderung führt zu einer Bewegung des Flüssigkeitsspiegels im Steigrohr, diese wird mittels eines schwerelos aufgehängten Schwimmers auf einen Hebelarm übertragen, der wiederum mit einem Kymographen, welcher die Schwankungen des Wasserstandes auf einen Papierstreifen überträgt. Gleichzeitig damit werden die Sekundenabstände aufgezeichnet.

Um den arteriellen Einstrom nur in dem betreffenden Gebiet messen zu können, wird um das Fußgelenk, das aus dem distalen Teil des Zylinders ragt, eine Blutdruckmanschette gelegt und während des Messens übersystolisch gestaut, um einen Abfluß des Blutes nach distal zu verhindern. Ebenfalls um den Oberschenkel, am proximalen Ende des Plethysmographen wird eine Manschette angelegt und bei jeder einzelnen Messung bis ca. 65 mm Hg aufgepumpt, um den venösen Abfluß zu blockieren.

Der Gang der Messung ist kurz folgender:

Nach Einbringung des Beines und Füllung des Plexiglasrohres mit Wasser von 32 Grad, Berechnung des Gliedvolumens nachdem Wasserverbrauch. Übersystolische Stauung der distalen Manschette um das Fußgelenk, aufpumpen der proximalen Manschette auf 65 mm Hg und nun erfolgt im Steigrohr ein Anstieg der Wassersäule, der umso stärker ist, je mehr Blut einströmt. Die Schwankungen der Wassersäule werden auf einen Kymographen übertragen, der eine treppenförmig ansteigende Kurve aufzeichnet.
Nach einigen Sekunden wird die Stauung um den Oberschenkel gelöst, nach 30 Sekunden folgt die nächste Messung und nach 3 oder 5 Minuten werden beide Man-

schetten gelöst, nach 2 Minuten Pause beginnt die nächste Messung.

Die Berechnung des Bluteinstromes pro 100 ml Gewebe pro Minute erfolgt nach der Formel:

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec x 10 x 100 (ml)}}{\text{Gliedvolumen (ml)}}$$

wobei man die Volumenzunahme dem Diagramm des Kymographen entnimmt, denn sie ist über mehrere Sekunden linear und allein verursacht durch die in dieser Zeit eingeströmte Blutmenge. (GRANT, PEARSON, ABRAMSON, BARCROFT).

Bei jedem Patienten wurde zuerst der Ruheblutstrom in mehreren Messungen bestimmt und darauf der Bluteinstrom unter Bedingungen einer reaktiven Hyperämie und zwar zum Vergleich einmal unter intraarterieller ATP Infusion und einmal nach Arbeitsbelastung.

Zur Erzielung einer maximalen reaktiven Hyperämie läßt man den Patienten Plantarflexionen gegen Widerstand ausführen, bei gleichzeitiger übersystolischer Stauung des Oberschenkels, bis zum Auftreten ischämischer Schmerzen; damit ist der Patient an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit angelangt und kann sein Blutstromvolumen nicht mehr weiter steigern.

Die Arbeitsbelastung ist aber auf diese Weise objektiv nicht erfaßbar. Um die einzelnen Messungen exakt vergleichen zu können, wurde bei 18 Patienten ein Ergograph verwendet. Der Patient drückt jede Sekunde ein Brett nach unten und hebt damit ein Gewicht von 5 kg 9 cm hoch. Damit hat man ein Maß der jeweiligen Arbeitsleistung.

$$\text{Leistung} = \frac{\text{Arbeit}}{\text{Zeit}}$$

Arbeit 1 erg = 1 dyn x 1 cm
1 kg $\sim$ 1 000 000 dyn

Der Patient leistet mit 1 Schlag die Arbeit
5 000 000 dyn x 9 cm, also 45 000 000 erg bezw.
4,5 Joule
1 Watt ist 1 Joule / sec
also mit 1 Schlag pro Sekunde leistet ein Patient
4,5 Watt.
Wenn er 1 Minute arbeitet, dann leistet er 4,5 Watt,
60 Sekunden lang.

Die medikamentöse Hyperämie haben wir durch intra-arterielle ATP Infusionen provoziert, die nach den Erfahrungen des hiesigen Arbeitskreises mit einer Dosierung von 1 mg / min einen maximalen Effekt erzielt.

Ergebnisse.

Um die Frage einer unmittelbar verbesserten Sauerstoffversorgung durch medikamentöse Gaben zu prüfen, ist es als Voraussetzung wichtig, daß die Größe und Dauer einer Hyperämiekurve abhängig ist von dem Ausmaß der Arbeitsleistung, also von der Größe des Sauerstoffdefizits.
So war z.B. bei dem Patienten W.A. bei einer
1. Leistung von 45 Wattsek. der planimetrische Kurvenwert 4 qcm bei der
2. Leistung von 90 Wattsek. der planimetrische Kurvenwert 5,75 qcm bei der
3. Leistung von 157,5 Wattsek. der planimetrische Kurvenwert 6,5 qcm
(s.Abb. I)

Diese Hyperämie hält solange an, bis das Sauerstoffdefizit gedeckt ist. Solange keine wesentliche Sauerstoffschuld besteht, ist sie in ca. 2 Minuten nach Beendigung der Arbeit praktisch völlig wieder abgeklungen. (s.Abb.)
Wenn also eine medikamentöse Hyperämiebehandlung die Sauerstoffversorgung bessern oder gar zu einer "Sauerstoffspeisung" führen würde, dann müßte unter Bedingungen, bei denen eine Sauerstoffnot auftritt, diese rascher abgetragen werden. Der Flächenwert der Hyperämiekurven müßte also n a c h der Medikamentation bei gleicher Arbeitsbelastung wie vorher g e r i n g e r werden.

Am Ablauf der Arbeitshyperämie bei 24 Patienten mit einer Obliteration einer Extremitätenarterie wurde diese Fragestellung vor, während und nach einer intraarteriellen Gabe von ATP geprüft.

Die Ergebnisse sind in Tabelle I und II summarisch zusammengefaßt.

Diskussion der Ergebnisse.

Bei 13 Patienten ist durch die medikamentöse Hyperämie eine Änderung im Ablauf der Deckung der Sauerstoffschuld nach der Arbeit nicht festzustellen gewesen.
3 Patienten zeigten eine Verringerung des Planimeterwertes , was im Sinne einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung zu deuten wäre.
6 Patienten zeigten eine Vergrößerung des Planimeterwertes, was im Sinne einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung zu deuten wäre.
Wir haben aber den Eindruck, daß diese geringen Veränderungen in den Grenzen der Fehlerbreite der Methode gelegen sind.

Da die Hyperämie durch ATP mit Beendigung der Injektion ohne vorherige Arbeitsbelastung in wenigen Minuten zurückgeht, kann der Ablauf der Hyperämiekurve bei einem größeren Sauerstoffdefizit dadurch kaum im Sinne einer Verlängerung der Dauer der Hyperämie beeinflußt worden sein.

Diese Untersuchungen sprechen gleichzeitig auch dafür, daß die mit den Adenylverbindungen zugeführten Energien keinen meßbaren Einfluß auf den Energiehaushalt der Muskulatur haben.

Somit ist die eigentliche Wirkungsweise der Adenylverbindungen noch ungeklärt. Untersuchungen von MICHEL, NÖCKER und HARTLEB, die eine erhebliche Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz bei interarteriellen Injektionen von ATP und AMP feststellten, sprechen jedoch auch nicht für eine "Sauerstoffspeisung" durch die Adenylverbindungen, denn es wird jeweils nur soviel Sauerstoff entnommen, wie dem Bedarf entspricht. Wird durch eine Blutstromsteigerung mehr Sauerstoff zugeführt, ohne daß eine zusätzliche Sauer-

stoffschuld besteht, wird auch nicht mehr als normalerweise entnommen und die Folge ist ein scheinbarer geringerer Sauerstoffbedarf. (HESS).

Unter einer submaximalen medikamentösen Blutstromsteigerung ist eine weitere Steigerung des Blutstromes durch Arbeit möglich. Die Untersuchungen, die in Tabelle I zusammengefaßt sind, zeigen, daß auch die submaximale medikamentöse Blutstromsteigerung keinen Einfluß haben dürfte auf die aktuelle Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Substrat. Dies wird wenigstens aus der Tatsache geschlossen, daß der Planimeterwert der Arbeitshyperämiekurven über dem Niveau der medikamentös provozierten Hyperämie durch letztere anscheinend nicht beeinflußt wird.
Diese Befunde möchten wir gleichzeitig als Zeichen dafür werten, daß die mit der ATP zugeführte Energie die Muskelökonomie anscheinend nicht verändert.

Zusammenfassung.

Es war die Frage zu klären, ob eine medikamentös provozierte Hyperämie die unmittelbare Sauerstoff- und Substratversorgung bessert und sogar zu einer "Sauerstoffspeisung" führt. Auf Grund von systematischen, venenstauungsplethysmographischen Untersuchungen bei 24 Patienten mit Obliterationen einer Extremitätenarterie konnte am Verlauf der Hyperämiekurven nachgewiesen werden, daß es bei ATP Medikamentation weder zu einer unmittelbaren Verbesserung der Sauerstoff- und Substratversorgung kommt, noch zu einer "Sauerstoffspeisung".

Nach diesen Untersuchungen ist auch kein Einfluß der mit der ATP übertragenen Energie auf die Muskelökonomie festzustellen.

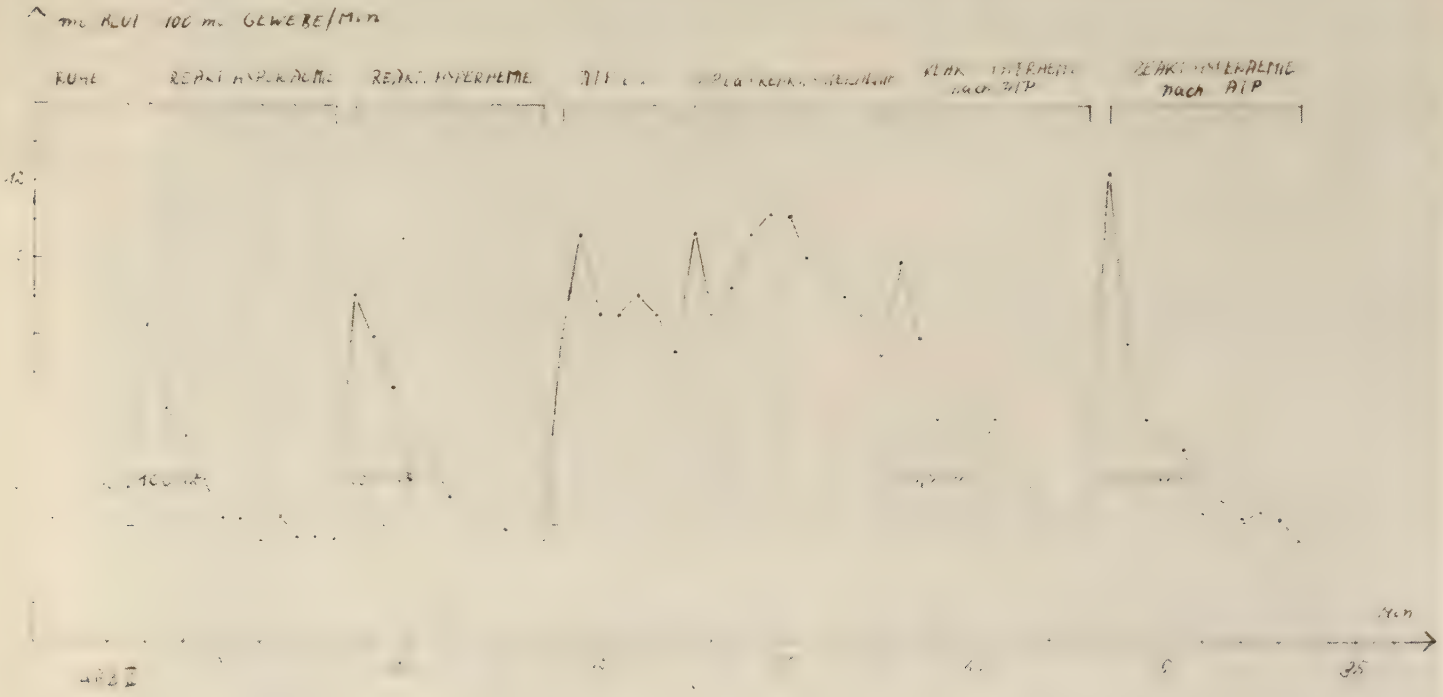
Tabelle I

Patient	Reakt.Hyperämie vor ATP i.a. in qcm		Leistung in Wattsekunden	Reakt.Hyperämie nach ATP i.a. in qcm	
M.A.	86,0	67,2	---	123,0	
K.O.	16,3	19,5	---	18,8	
B.G.	25,4	28,5	---	37,2	
L.F.	12,8	17,5	---	39,1	
N.P.	106,0	91,2	---	129,2	
N.P.	44,9	48,0	---	64,0	
B.F.	9,3	10,4	---	10,0	
H.A.	18,8	46,0	36	20,0	20,0
P.J.	10,4	5,6	189	5,6	
CH.M.	31,0	34,0	450	64,4	
G.A.	23,7	25,6	405	33,6	
P.W.	51,2	95,4	225	72,0	
P.W.	48,2	41,6	270	46,0	42,6
R.A.	32,0	22,0	225	14,0	22,0
W.J.	22,3	22,2	337,5	22,5	15,6
R.A.	13,5	15,2	225	10,6	13,5
Z.B.	27,0	23,0	405	23,4	15,4
W.A.	10,2	13,2	202,5	10,5	10,0
T.W.	84,0	76,0	315	44,8	52,0
F.M.	6,0	6,6	112,5	8,3	7,2
S.E.	10,0	10,3	334	11,5	11,0
G.L.	7,6	6,0	90,0	17,8	6,0
B.G.	10,0	14,6	270	18,6	9,3
F.A.	7,5	6,2	180	34,5	

T a b e l l e II

Ausgehend vom ATP-Niveau:

Patient	Reakt.Hyperämie vor ATP i.a. in qcm		Reakt.Hyperämie während ATP i.a. in qcm	Reakt.Hyperämie nach ATP i.a. in qcm	
K.O.	8,5	7,5	6,0	4,6	
L.F.	4,1	4,6	7,2	19,5	
N.F.	6,1	2,0	3,1	6,6	
B.G.	13,2	13,7	25,5	17,1	
N.P.	2,7	4,3	3,7	2,7	
B.F.	5,0	4,5	11,7	4,6	
Ch.M.	1,7	1,7	10,2	14,2	
G.A.	3,1	1,2	4,2	6,0	
P.W.	3,3	17,4	12,5	10,0	
P.W.	8,7	4,6	3,5	6,1	4,0
R.A.	2,2	3,1	3,0	1,0	1,0
Z.B.	13,5	11,5	22,0	11,7	7,7
F.M.	6,6	6,0	10,5	8,3	7,2


100 ml. GEWEBE/Min
RUHE
REAKT. HYPERÄMIE
REAKT. HYPERÄMIE
REAKT. HYPERÄMIE nach AIP
REAKT. HYPERÄMIE nach AIP
12
100
Min
0
25

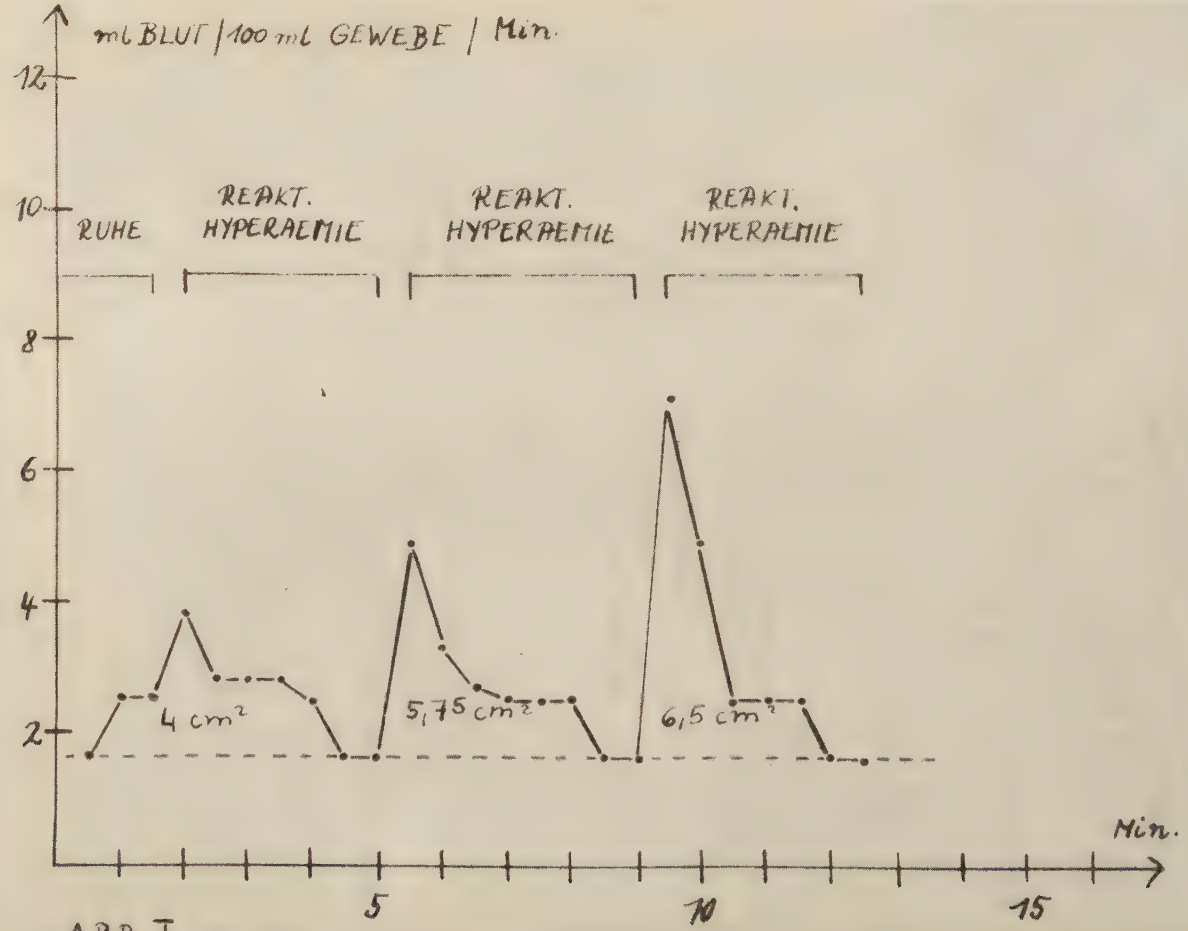

ml BLUT / 100 ml GEWEBE / Min.
12
10
8
6
4
2
RUHE
REAKT. HYPERAEMIE
REAKT. HYPERAEMIE
REAKT. HYPERAEMIE
4 cm²
5,75 cm²
6,5 cm²
Min.
5
10
15

ABB 1

Literaturverzeichnis

Abramson D.J. Grant R.T. Pearson R.S.B.	Amer.Heart J. 17/18 (1939) Clin. Sci. 3 119 (1938)
Büchner F.	Spezielle Pathologie 2.Aufl. München-Berlin
Duguid I.B.	The Pathogenesis of Arterial Narrowing. Sympos. über Arteriosklerose Basel 8. - 10.August 1956
Grosse-Brockhoff Fr.	Herz-und Gefäßkrankheiten Lehrbuch d. Inneren Medizin Herausgegeben v. H. Dennig 1.Bd. 5.Aufl. Stuttgart
Hess H.	Die obliterierenden Gefäßerkrankungen Berlin-München (1959)
Hess H.	Untersuchungen zur Frage des Wertes medikamentös provozierter Hyperämie bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (1960) im Druck
Linzbach A.J. Rotter Wg. Hueper W.C.	zitiert bei Büchner F. Spezielle Pathologie 2. Auflage München-Berlin
Michel D. Nöcker J. Hartleb O.	Zur Kreislaufwirkung der Adenylphosphorsäure Verbindungen Klin. Wschr.34, 701 (1956)
Nolte-Billaudelle R.	Klin. Wschr.35, 726 (1957)

Ratschow W.
Hasse H.M. Zur Indikation der Angiographie der Gliedmaßen. Mü.med.Wschr. 99, 518 (1955)

Walcher A.
Goossens N.
Hess H.
Stumpf W. Klin. Wschr.38, 952 (1960)

Wezler K. Die Funktion der peripheren Strombahngebiete. Regensburger Jahrb. f.ärztl.Fortbildung Band III (1954) S.462

Wildbrandt W.
Lüscher E.F.
Asper H. Helv.physiol.Acta 14, C 81 (1956)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz herzlich danken für die Übernahme des Referats und Herrn Privatdozenten Dr. H. Hess für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Gestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 18.12.1936 wurde ich, Helene Ziethen, als Tochter des Apothekers Felix Ziethen und seiner Ehefrau Leopoldine, geb. Pall, in München geboren.

In Garmisch-Partenkirchen besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und anschließend 9 Jahre das Mädchenrealgymnasium der Armen Schulschwestern, wo ich im Sommer 1956 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, wo ich Ende des Wintersemesters 1958/59 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Die klinischen Semester hörte ich ebenfalls an der Universität München.

Mein Studium beendete ich mit dem Staatsexamen am 1. August 1962.